MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr PATANOL MD

(chlorhydrate d'olopatadine)
Solution ophtalmique
à 0,1% p/v (comme olopatadine)

Classification thérapeutique :
Agent anti-allergique

ALCON Canada Inc.
2665 boul. Meadowpine.
Mississauga (Ontario)
Canada L5N 8C7

Date de révision :
28 novembre 2006

Numéro de contrôle : 103041

MD Marque déposée d'Alcon Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 3
RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 3
EFFETS INDÉSIRABLES 4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 5
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6
SURDOSAGE 6
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 6
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 8
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION SPÉCIALES 8
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION 8

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 9
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 9
ÉTUDES CLINIQUES 9
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 12
MICROBIOLOGIE 13
TOXICOLOGIE 13
BIBLIOGRAPHIE 13

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS 16

PATANOL[MD]
(chlorhydrate d'olopatadine)
Solution ophtalmique
à 0,1% p/v (comme olopatadine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents du point de vue clinique
Ophtalmique topique	Solution à 0,1 % (p/v)	Agent de conservation : chlorure de benzalkonium Ingrédients inactifs : eau purifiée, chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La solution ophtalmique PATANOL[MD] (chlorhydrate d'olopatadine) est indiquée pour le traitement de la conjonctivite allergique.

Personnes âgées : Globalement, aucune différence d'innocuité n'a été observée entre les personnes âgées et les personnes plus jeunes.

Enfants (3 à 16 ans) : On a montré que la solution ophtalmique PATANOL[MD] administrée trois fois par jour pendant six semaines était sécuritaire et bien tolérée chez les enfants à partir de 3 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Patients hypersensibles à ce médicament, à tout ingrédient de la formulation ou à tout composant du contenant. Pour une liste complète, reportez-vous à la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION ci-après.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Pour usage topique uniquement. Ne pas injecter. On doit avertir les patients qu'ils ne doivent pas instiller la solution ophtalmique PATANOL[MD] (chlorhydrate d'olopatadine) alors qu'ils

portent leurs lentilles cornéennes et qu'ils doivent attendre 10 minutes après l'instillation avant de remettre leurs lentilles cornéennes.

Pour éviter de contaminer l'extrémité du compte-gouttes et la solution, veiller à ne pas toucher les paupières ni les zones avoisinantes avec l'extrémité du compte-gouttes. Refermer hermétiquement la bouteille après l'usage.

Activité carcinogène et mutagène
Veuillez vous reporter aux données sur les animaux dans la section TOXICOLOGIE.

Fonction sexuelle et reproduction
Fertilité : L'administration d'olopatadine à des mâles et des femelles de rat à des doses orales atteignant 62 500 fois la dose oculaire maximum recommandée chez l'humain s'est traduite par une légère diminution de l'indice de fertilité et par une réduction du taux d'implantation. On n'a observé aucun effet sur la fonction de reproduction à des doses atteignant 7 800 fois la dose oculaire maximum recommandée chez l'humain.

Populations particulières

Femmes enceintes :
L'olopatadine n'a montré de tératogénicité ni chez le rat ni chez le lapin à des doses orales supérieures à 90 000 et à 60 000 fois, respectivement, la dose oculaire maximum recommandée chez l'humain. Cependant, aucune étude adéquate, bien contrôlée, n'a été effectuée chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ne permettant pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, ce médicament ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si l'avantage potentiel pour la femme justifie le risque pour l'embryon ou le fœtus.

Femmes qui allaitent :
On a trouvé de l'olopatadine dans le lait de rates après une administration orale. Les petits des rates ayant reçu par voie orale une dose d'olopatadine supérieure à 625 fois la dose oculaire maximum recommandée chez l'humain présentaient un gain de poids corporel moindre durant la période d'allaitement (effet non observé à une dose 312 fois la dose oculaire maximum recommandée chez l'humain). On ignore si l'absorption d'olopatadine dans la circulation générale à la suite de l'administration topique de solution dans l'œil serait suffisante pour donner une quantité décelable de produit dans le lait maternel. Néanmoins, il convient d'être prudent en administrant la solution ophtalmique PATANOL^{MD} à une femme qui allaite.

Personnes âgées : Globalement, aucune différence d'innocuité n'a été observée entre les personnes âgées et les personnes plus jeunes.

Enfants (3 à 16 ans) : L'innocuité et l'efficacité sont établies chez les enfants entre 3 et 16 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Lors des études cliniques de la solution ophtalmique PATANOL[MD] (chlorhydrate d'olopatadine), les effets indésirables, oculaires et non oculaires, liés au traitement avaient une incidence inférieure à 1%.

Effets indésirables lors des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés durant ces études ne correspondent pas nécessairement à ce qu'on observe en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors d'études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les données d'effets indésirables observés durant les études cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables reliés au médicament et en déterminer les taux approximatifs.

Effets indésirables moins fréquents lors des études cliniques

Effets oculaires : légère sensation passagère de brûlure ou de piqûre, prurit, hyperémie, sensation de corps étranger, kératite superficielle, œdème des paupières, sécheresse oculaire, sécheresse des paupières, spasme des paupières, photophobie.

Effets non oculaires : asthénie, maux de tête, perversion du goût.

Effets anormaux aux plans de l'hématologie et de la chimie clinique

On n'a observé d'effet anormal ni en hématologie ni en chimie clinique.

Réactions indésirables après commercialisation

Quelque 30,5 millions d'unités de solution PATANOL[MD] ont été vendues dans 69 pays. Le taux de déclaration pour l'ensemble des réactions signalées entre le 1er janvier 1997 et le 31 décembre 2004 était de 0,004 %; pour les réactions individuelles, le taux de déclaration n'était en aucun cas supérieur à 0,0007 %.

Il n'y a eu aucune nouvelle observation majeure ayant un impact sur le profil d'innocuité globale de la solution PATANOL[MD].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude clinique d'interaction n'a été menée avec la solution ophtalmique PATANOL[MD] (chlorhydrate d'olopatadine). Les études *in vitro* ont montré que l'olopatadine n'inhibait pas les réactions métaboliques faisant intervenir les isoenzymes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P-450. L'olopatadine est modérément liée aux protéines plasmatiques (55 % environ). Ces résultats indiquent que l'olopatadine n'est pas susceptible de produire des interactions avec d'autres médicaments administrés en même temps. Étant donné la faible exposition générale au médicament après une administration oculaire topique, il est peu probable que la solution PATANOL[MD] interfère avec des tests cutanés d'hypersensibilité immédiate.

Interactions avec d'autres médicaments
Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Interaction avec la nourriture
Aucune interaction avec la nourriture n'a été établie.

Interactions avec des plantes médicinales
Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie

Interaction avec des tests de laboratoire
Aucune interaction avec des tests de laboratoire n'a été établie

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement de la posologie
La dose recommandée est une ou deux gouttes dans l'œil affecté deux fois par jour.
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Dose oubliée
En cas d'oubli d'une dose, instiller une seule goutte aussitôt que possible avant de revenir au traitement régulier. Ne pas doubler la dose pour compenser un oubli.

SURDOSAGE
En cas de surdosage topique, on peut rincer l'œil (les yeux) abondamment à l'eau tiède.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action
L'olopatadine, un analogue structurel de la doxépine, est un anti-allergique non stéroïdien, non sédatif, efficace en application topique, dont les effets font intervenir plusieurs mécanismes d'action distincts.
L'olopatadine est un stabilisant mastocytaire et un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H_1 de l'histamine (9, 11), inhibant la réaction d'hypersensibilité immédiate de type 1 *in vivo* (12). Elle inhibe la libération des médiateurs inflammatoires par les mastocytes [c.-à-d., l'histamine, la tryptase, la prostaglandine D2 et le facteur TNFα (4,9,11,12)], tel que démontré par les études *in vitro* et confirmé chez les patients (7). C'est aussi un inhibiteur de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales de la conjonctive humaine (13).

Pharmacodynamie
Effets sur la repolarisation cardiaque (QTc) :
Lors de deux études croisées avec inversion de traitement, randomisées et contrôlées par placebo de la repolarisation cardiaque, on n'a observé aucun signe d'allongement de l'intervalle QT par rapport au placebo après l'administration de doses orales de 5 mg deux fois par jour pendant 2,5

jours chez 102 volontaires en bonne santé ni après l'administration de doses orales de 20 mg deux fois par jour pendant 13,5 jours chez 32 volontaires en bonne santé. En outre, on n'a observé aucun signe d'allongement de l'espace QT par rapport au placebo chez 429 patients présentant une rhinite allergique apériodique auxquels on a administré par pulvérisations nasales 665 microgrammes de PATANOL^{MD} (chlorhydrate d'olopatadine) deux fois par jour pendant un maximum de 1 an.

Pharmacocinétique

On a montré que l'exposition générale à l'olopatadine était faible chez l'humain après une administration oculaire topique. Lors de deux études, on a instillé dans les yeux de volontaires normaux (24 sujets au total) une solution ophtalmique d'olopatadine à 0,15% toutes les 12 heures pendant 2 semaines. Les concentrations plasmatiques chez ces sujets étaient généralement inférieures à la valeur limite mesurable (< 0,5 ng/mL). La demi-vie plasmatique était de 7 à 14 heures et l'élimination avait lieu surtout par voie rénale. Quelque 60 à 70% de la dose était récupérée dans l'urine sans changement.

Populations et affections particulières :

Enfants : On a montré que la solution ophtalmique PATANOL^{MD} (chlorhydrate d'olopatadine) administrée trois fois par jour pendant six semaines était sécuritaire et bien tolérée chez les sujets à partir de 3 ans.

Personnes âgées : Globalement, aucune différence d'innocuité n'a été observée entre les personnes âgées et les personnes plus jeunes.

Sexe : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée sur l'effet du sexe.

Race : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée sur l'effet de la race.

Insuffisance hépatique : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée sur l'effet de l'insuffisance hépatique. Étant donné que le métabolisme de l'olopatadine a lieu suivant une voie d'élimination mineure, aucun ajustement de posologie de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0.1 % n'est nécessaire chez les patients atteint d'insuffisance hépatique

Insuffisance rénale : Les C_{max} plasmatiques moyennes d'olopatadine après une bouffée intranasale unique de chlorhydrate d'olopatadine en aérosol à 0,6 % (665 µg/bouffée) n'étaient pas notablement différentes chez les patients en bonne santé (18,1 ng/mL) et les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (entre 15,5 et 21,6 ng/mL). L'ASC plasmatique était 2,5 fois plus grande chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m^2). Les concentrations plasmatiques maximum d'olopatadine attendues en régime permanent chez les patients insuffisants rénaux après l'administration de solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % sont au moins 10 fois inférieures à celles observées après l'administration nasale d'olopatadine en aérosol à 0,6 % et environ 300 fois plus faibles que celles observées après l'administration sécuritaire et bien

tolérée de doses orales de 20 mg pendant 13,5 jours. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement posologique de la solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 4º C et 30º C. Jeter le contenant à la fin du traitement.

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION SPÉCIALES

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION

La solution ophtalmique PATANOL[MD] (chlorhydrate d'olopatadine) est présentée en distributeurs compte-gouttes plastique DROP-TAINER[MD] contenant 5 mL.

Un mL de solution PATANOL[MD] contient : **Substance active :** 1,11 mg de chlorhydrate d'olopatadine, équivalent à 1 mg d'olopatadine. **Agent de conservation :** chlorure de benzalkonium 0,01%. **Substances inactives :** chlorure de sodium; phosphate dibasique de sodium; acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH); eau purifiée.

La solution PATANOL[MD] a un pH voisin de 7 et une osmolalité approximative de 300 mOsm/kg.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance active

Nom propre : Chlorhydrate d'olopatadine

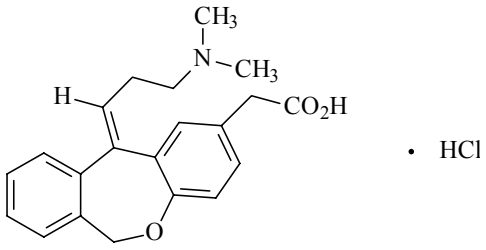
Nom chimique :

(1) Acide dibenz[*b,e*] oxépine-2-acétique, 11-[3-(diméthylamino) propylidène]-6,11-dihydro-, chlorhydrate, (*Z*)-

(2) Chlorhydrate de l'acide (Z)-11-[3-(diméthylamino) propylidène]-6-11-dihydrodibenzo[b,e]-oxépine-2-acétique

Formule et poids moléculaire : $C_{21}H_{23}NO_3$•HCl, 373,88

Formule structurelle :



Description : Poudre cristalline blanche

Solubilité : Modérément soluble dans le méthanol et dans l'eau. Insoluble dans le chloroforme.

pH (solution aqueuse 1%) : 2,5

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et conception des études

Tableau 1 : Résumé de la conception des études cliniques et des données démographiques des patients.

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Plage)	Sexe
C-94-10	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Placebo, 0,01 %, 0,05 %, 0,1 % et 0,15 %; une goutte ophtalmique 27 min., 6 h et 8 h avant la provocation allergénique, 5 semaines.	98	37 ans (18 à 64) ans	49 H 49 F
C-94-58	Étude randomisée, à triple insu, contrôlée par placebo, de comparaison avec l'autre œil.	Placebo, 0,05 % et 0,1 %; administration oculaire topique; 4 semaines	60	46 ans (18 à 72) ans	29 H 31 F
C-94-39	Étude randomisée, à triple insu, contrôlée par placebo, de comparaison avec l'autre œil.	Placebo, 0,05 % et 0,1 %; administration oculaire topique; 4 semaines	120	39 ans (18 à 80) ans	40 H 80 F

Résultat des études

Tableau 2 : Résultats des études cliniques.

Paramètres primaires	Valeur associée et signification statistique d'un contrôle placebo ou actif
C-94-10 Début d'action et durée d'action – démangeaisons et rougeur.	La comparaison entre les quatre (4) concentrations d'olopatadine a révélé une relation non linéaire entre les doses. Les quatre concentrations étaient statistiquement significatives en comparaison du placebo, mais les résultats ont montré que la concentration de 0,1 % d'olopatadine était très efficace pour réduire les démangeaisons et la rougeur oculaires. À 3,10 et 20 minutes, l'utilisation de l'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait de réductions moyennes du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,72, -1,68 et -1,28 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) et de réductions du score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) de -2,72, -3,48 et -2,78 points par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) lorsque l'instillation avait lieu 27 minutes avant la provocation allergénique de la conjonctive. L'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait d'une durée d'action de 6 heures lorsqu'elle était instillée 6 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive. Les résultats montrent une diminution du score moyen de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,46, -1,70 et -1,07 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique. De même, on notait pour le score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) une diminution moyenne de -1,52, -1,76 et -1,33 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique. Instillée 8 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive, l'olopatadine à 0,1 % montre une réduction moyenne de score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,48, -1,62 et -0,92 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3, 10 et 20 minutes après le début d'action. De même, on notait pour le score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) une diminution moyenne de -1,58, -1,78 et -1,42 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3,10 et 20 minutes après la provocation (début d'action).

C-94-58 Début d'action et durée d'action – démangeaisons et rougeur.	L'olopatadine à 0,1 % était statistiquement supérieure au placebo pour prévenir les démangeaisons et la rougeur oculaires lors de la provocation de début d'action à 3 minutes. La différence par rapport au placebo persistait lors de la provocation de durée d'action à 8 heures. À 3,10 et 20 minutes après la provocation, l'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait de réductions moyennes du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -0,88, -1,19 et -1,07 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) et de réductions du score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) de -1,60, -1,69 et -1,38 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) lorsque l'instillation d'une goutte avait lieu 27 minutes avant la provocation allergénique de la conjonctive. Instillée 8 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive, l'olopatadine à 0,1% s'accompagnait d'une réduction moyenne du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -0,37, -0,58 et de -0,75 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3,10 et 20 minutes après la provocation allergénique. De même, on notait pour le score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) une diminution moyenne de -0,13, -0,52 et -0,45 point par rapport au placebo à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique de la conjonctive.
C-94-39 Début d'action et durée d'action – démangeaisons et rougeur.	L'olopatadine à 0,1 % était statistiquement supérieure au placebo pour prévenir les démangeaisons et la rougeur oculaires lors de la provocation de début d'action à 3 minutes. La différence par rapport au placebo persistait lors de la provocation de durée d'action à 8 heures. À 3,10 et 20 minutes après la provocation, l'olopatadine à 0,1 % s'accompagnait de réductions moyennes du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,25, -1,77 et -1,24 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) et de réductions du score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) de -2,18, -2,62 et -1,90 points par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) lorsque l'instillation d'une goutte avait lieu 27 minutes avant la provocation allergénique de la conjonctive. Instillée 8 heures avant la provocation allergénique de la conjonctive, l'olopatadine à 0,1% s'accompagnait d'une réduction moyenne du score de démangeaisons oculaires (entre 0 et 4) de -1,14, -1,29 et -1,06 point par rapport au placebo ($P \leq 0,05$) à 3,10 et 20 minutes après la provocation allergénique. De même, on notait pour le score de rougeur oculaire* (entre 0 et 12) une diminution moyenne de -1,47, -1,23 et -0,87 point par rapport au placebo à 3, 10 et 20 minutes après la provocation allergénique de la conjonctive.

* La rougeur oculaire est calculée comme la somme des scores de rougeur ciliaire (entre 0 et 4), de rougeur conjonctivale (entre 0 et 4) et de rougeur épisclérale (entre 0 et 4).

Lors d'études cliniques bien contrôlées, la solution ophtalmique PATANOL[MD] (chlorhydrate d'olopatadine) a produit significativement moins de sensations oculaires désagréables (sensations de brûlure et de piqûre) que la solution ophtalmique stérile Acular[MD] 0,5 % (trométhamine de kétorolac) et que Livostin[MC] 0,05% (suspension ophtalmique de chlorhydrate de lévocabastine). La solution PATANOL[MD] avait aussi notablement moins d'effets sur la clarté de vision par rapport à la solution ophtalmique stérile Acular[MD] 0,5 % (trométhamine de kétorolac) et à Livostin[MC] 0,05% (suspension ophtalmique de chlorhydrate de lévocabastine).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'olopatadine est un anti-allergique dont les effets font intervenir plusieurs mécanismes d'action distincts. L'olopatadine est un stabilisant mastocytaire et un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H_1 de l'histamine, inhibant la réaction d'hypersensibilité immédiate de type 1 *in vivo*. Les études *in vitro* ont démontré sa capacité à stabiliser les mastocytes de conjonctive humaine et à inhiber la libération de l'histamine immunologiquement stimulée. En outre, selon des études *in vitro*, l'olopatadine inhibe la libération d'autres médiateurs d'inflammation par les mastocytes [c.-à-d., histamine, tryptase, prostaglandine D_2 et TNFα (4, 9, 11, 12)]. L'olopatadine est un antagoniste sélectif des récepteurs H_1 de l'histamine, *in vitro* et *in vivo*, ce que démontre son aptitude à inhiber la fixation de l'histamine et la perméabilité vasculaire stimulée par l'histamine dans la conjonctive après son administration topique dans l'œil (11). L'olopatadine est aussi un inhibiteur de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales de la conjonctive humaine (13). On a aussi signalé une diminution du chimiotactisme et une inhibition de l'activation des éosinophiles (6,8). L'olopatadine est sans effet sur les récepteurs alpha-adrénergiques et muscariniques type 1 et 2, non plus que sur les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine.

Pharmacodynamie humaine

On n'a observé aucun effet sur la fréquence cardiaque, sur la conduction cardiaque (intervalles PR et QRS), sur la repolarisation cardiaque (durée de QT) ni sur la morphologie de l'onde par rapport au placebo lors de 2 études croisées avec inversion de traitement, à double insu, contrôlées par placebo, portant sur 102 sujets recevant des doses orales de 5 mg d'olopatadine aux 12 heures pendant 2,5 jours et sur 32 sujets recevant des doses orales de 20 mg deux fois par jour pendant 13,5 jours [C-00-23 et C-02-54]. Dans aucune de ces études, on n'a noté de changement cliniquement ou statistiquement significatif de l'intervalle QTcF moyen (considéré comme la formule de correction cardiaque la plus appropriée pour les deux populations de l'étude) à l'état permanent par rapport à la base. Une analyse catégorique de QTc (< 30 ms, entre 30 ms et 60 ms ou > 60 ms) n'a montré aucune différence statistiquement significative entre l'olopatadine et le placebo dans les deux études. Une analyse de variation maximum du QTcF par rapport à la base a révélé que la différence était plus élevée pour le placebo que pour l'olopatadine.

Pharmacocinétique humaine

Après administration oculaire topique chez l'humain, l'exposition générale à l'olopatadine est faible. Lors de deux études, on a instillé dans les yeux de volontaires normaux (24 sujets au total) une solution ophtalmique à 0,15% d'olopatadine toutes les 12 heures pendant 2 semaines. Les concentrations plasmatiques chez ces sujets étaient généralement inférieures à la valeur limite mesurable (<0,5 ng/mL), sauf lorsque les échantillons avaient été prélevés moins de deux heures après l'administration de la solution. Les concentrations plasmatiques d'olopatadine obtenues étaient alors comprises entre 0,5 et 1,3 ng/mL. Ces concentrations sont plus de 300 fois inférieures à celles mesurées lors de schémas d'administration de doses orales multiples (20 mg) bien tolérées. L'olopatadine était bien absorbée lors des études d'administration par voie orale. La demi-vie plasmatique était de 7 à 14 heures et l'élimination avait lieu surtout par voie rénale. Quelque 60 à 70% de la dose était récupérée dans l'urine sans changement. On a décelé dans

l'urine de faibles concentrations de deux métabolites, le composé mono-déméthylé et le N-oxyde.

MICROBIOLOGIE

Ne s'applique pas.

TOXICOLOGIE

On a étudié la toxicité aiguë du chlorhydrate d'olopatadine chez la souris, le rat et le chien. Chez la souris et le rat, on a constaté que le chlorhydrate d'olopatadine ne constituait pas un danger de toxicité aiguë étant donné les valeurs de DL_{50} orales supérieures à 1 150 mg/kg et à 3 870 mg/kg respectivement.

Les études de toxicité orale subchronique et chronique chez le rat et le chien ont montré que le foie et les reins étaient les organes cibles de la toxicité du chlorhydrate d'olopatadine. Chez le rat, les paramètres ophtalmologiques et hématologiques n'étaient pas affectés par l'administration chronique de chlorhydrate d'olopatadine. Chez le chien, les paramètres ophtalmologiques, hématologiques, de chimie sanguine et de poids d'organes n'étaient pas affectés par le chlorhydrate d'olopatadine lors des études d'administration chronique.

On a étudié pendant 1 mois l'application oculaire topique d'une solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % (4 fois par jour) ou à 0,2% (4 et 5 fois par jour) sur des lapins Néo-Zélandais blancs (NZW). On n'a observé aucun signe de pharmacotoxicité. Ni les examens oculaires à la lampe à fente, ni les évaluations indirectes, ni les mesures au pachymètre n'ont révélé d'effet qui soit relié au traitement. Les données de pathologie clinique et l'histopathologie étaient sans particularité.

On a procédé à des études oculaires chroniques avec le chlorhydrate d'olopatadine chez des lapins et des singes. L'administration 4 fois par jour de chlorhydrate d'olopatadine aux concentrations de 0,1, 0,5 et 1,0 % à des lapins NZW n'a déclenché aucun signe de pharmacotoxicité. On n'a observé aucun effet qui soit relié au traitement durant les examens oculaires à la lampe à fente et les évaluations indirectes, pas plus que lors des mesures au pachymètre. Les données de pathologie clinique et d'histopathologie étaient sans particularité. Les observations étaient similaires chez les macaques de Buffon après six mois d'administration oculaire topique quatre fois par jour de chlorhydrate d'olopatadine aux concentrations de 0,1, 0,2 et 0,5 %.

Antigénicité : Lors des tests sur les souris et les cobayes ou de tests d'hémagglutination passive *in vitro*, le chlorhydrate d'olopatadine a montré un faible potentiel d'antigénicité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: Immunologic mechanisms and current approaches to therapy. Surv Ophthalmol 38:115-132, 1993.

2. Allansmith MR, Ross R. Ocular allergy. Clinical Allergy 18:1-13, 1988.

3. Allansmith MR, Ross R. Ocular allergy and mast cell stabilizers. Survey of Ophthalmology 30:226-244,1986.

4. Cook EB, Stahl JL, Barney NP, Graziano FM. Olopatadine inhibits TNFα release from human conjunctival mast cells. Ann Allergy Asthma Immumol 84:504-508, 2000.

5. Friedlander MH. Conjunctival provocative tests: a model of human ocular allergy. Trans Am Ophthalmologic Soc. 577-97, 1989.

6. Ikemura T, Manabe H, Sasaki Y, Ishu H, Onuma K, Miki I, Kase H, Sato S, Kitamura S, Ohmori K. KW-4679, an antiallergic drug, inhibits the production of inflammatory lipids in human polymorphonuclear leukocytes and guinea pig eosinophils. Int Arch Allergy Immunol 110:57-63, 1996.

7. Leonardi A, Abelson MB. Double-masked, randomized, placebo-controlled clinical study of the mast cell-stabilizing effects of treatment with olopatadine in the conjunctival allergen challenge model in humans. Clin Ther 25:2539–52, 2003.

8. Ohmori K, Ishii H, Sasaki Y, Ikemura T, Manabe H, Kitamura S. Effects of KW-4679, a new orally active antiallergic drug, on antigen induces bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation and immediate and late asthmatic responses in guinea pigs. Int Arch Allergy Immunol 110:64-72, 1996.

9. Sharif NA, Xu SX, Miller ST, Gamache DA, Yanni JM. Characterization of the ocular antiallergic and antihistaminic effects of olopatadine (AL-4943A), a novel drug for treating ocular allergic diseases. JPET 278:1252-1261, 1996.

10. Sharif NA, Xu SX, Yanni JM. Olopatadine (AL-4943A): Ligand binding and functional studies on a novel, long acting H_1-selective histamine antagonist and antiallergic agent for use in allergic conjunctivitis. J Ocular Pharmacol 12:401-407, 1996.

11. Weimer LK, Gamache DA, Yanni JM. Histamine-stimulated cytokine secretion from human conjunctival epithelial cells: Inhibition by histamine H_1 antagonists. Int Arch Allergy Immunol 115:288-293, 1998.

12. Yanni JM, Stephens DJ, Miller ST, Weimer LK, Graff G, Parnell D, Lang LS, Spellman JM, Brady MT, Gamache DA. The *in vitro* and *in vivo* ocular pharmacology of olopatadine (AL-4943A), an effective anti-allergic/ antihistaminic agent. J Ocular Pharmacol Ther 12:389-400, 1996.

13. Yanni JM, Miller ST, Gamache DA, Spellman JM, Xu SX, Sharif NA. Comparative effects of topical anti-allergy drugs on human conjunctival mast cells. Ann Allergy

Asthma Immumol 79:541-545, 1997.

14. Yanni JM, Weimer LK, Sharif NA, Xu SX, Gamache DA, Spellman JM. Inhibition of histamine-induced human conjunctival epithelial cell responses by ocular allergy drugs. Arch Ophthalmol 117:643-647, 1999.

.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

[Pr]PATANOL[MD]

Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % p/v (comme olopatadine)

Ce document est la partie III de la « monographie de produit » publiée lorsque la mise en marché de la solution PATANOL[MD] a été autorisée au Canada. Il est destiné spécifiquement aux consommateurs. Il s'agit d'un résumé qui ne dit pas tout ce qu'il y a à savoir sur la solution PATANOL[MD]. Si vous avez des questions sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou avec le pharmacien.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT

Utilisation prévue du médicament :
La solution PATANOL[MD] est utilisée pour la prévention et le traitement des signes et symptômes de conjonctivite allergique.

Conjonctivite allergique : Certaines substances (allergènes) comme les pollens, la poussière de maison ou la fourrure des animaux, peuvent causer des réactions d'allergie qui se traduisent par des démangeaisons, de la rougeur et un gonflement de la surface de l'œil.

Action du médicament :
La solution PATANOL[MD] est un médicament destiné au traitement et au contrôle des affections allergiques de l'œil. Il agit de deux manières différentes en réduisant et en contrôlant l'intensité de la réaction d'allergie.

Quand ne pas l'utiliser :
Vous ne devriez pas utiliser pas la solution PATANOL[MD] si vous êtes allergique (*hypersensible*) au chlorhydrate d'olopatadine ou à l'un des ingrédients listés ci-dessous. Si vous avez des allergies, **dites-le à votre médecin**.
N'utilisez pas la solution PATANOL[MD] chez les enfants de moins de 3 ans.

Ingrédient médicinal du produit :
Le chlorhydrate d'olopatadine

Autres ingrédients non médicinaux importants :
Autres ingrédients : chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium et eau purifiée. De très faibles quantités d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium sont parfois ajoutées pour équilibrer le pH.

Formes posologiques :
La solution PATANOL[MD] est un liquide (une solution) transparent, présenté dans une bouteille plastique (DROP-TAINER[MD]) avec bouchon à vis. La bouteille contient 5 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce médicament ne doit pas être pris par la bouche.

AVANT d'utiliser la solution PATANOL[MD], consultez votre médecin si :
Vous êtes allergique à la solution PATANOL, à un de ses ingrédients ou à un composant du contenant.

Si vous portez des lentilles cornéennes
Ne vous instillez pas les gouttes dans les yeux pendant que vous portez des lentilles cornéennes. Attendez au moins dix minutes après avoir instillé les gouttes avant de remettre vos lentilles. Un agent conservateur présent dans la solution PATANOL[MD] (chlorure de benzalkonium) peut affecter les lentilles cornéennes souples.

Femmes enceintes ou qui allaitent
Si vous êtes enceinte ou pourriez l'être, consultez votre médecin avant d'utiliser la solution PATANOL[MD]. Si vous allaitez, n'utilisez pas la solution PATANOL[MD]; qui peut passer dans le lait maternel.

Conduite automobile et utilisation de machines
Il se peut que votre vue soit brouillée pendant un moment après l'instillation de la solution PATANOL[MD]. Ne prenez pas le volant ni n'utilisez de machine tant que votre vue n'est pas redevenue nette.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avertissez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même des produits que vous achetez vous-même sans ordonnance.

UTILISATION CORRECTE DE CE MÉDICAMENT

Dose usuelle :
La dose recommandée est une ou deux gouttes deux fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux.

Mode d'emploi :
1. Placez la bouteille de solution PATANOL[MD] et un miroir (au besoin) à portée de la main.
2. Lavez-vous les mains.
3. Prenez la bouteille et dévissez le bouchon, en veillant à ne pas toucher l'extrémité du compte-gouttes.
4. Saisissez la bouteille entre le pouce et le médius, pointée vers le bas.
5. Inclinez la tête en arrière et regardez le plafond. Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former une « poche » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller.
6. Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.
7. Appuyez doucement sur le fond de la bouteille avec l'index, pour faire tomber une goutte à la fois. Veillez à ce que le

compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes ni aucune autre surface, pour ne pas contaminer le liquide restant dans la bouteille. Ne serrez pas la bouteille entre vos doigts, car elle est conçue de manière qu'une simple pression sur le fond libère une goutte.

8. Si vous devez instiller des gouttes dans les deux yeux, recommencez l'opération pour l'autre œil.
9. Rebouchez hermétiquement la bouteille immédiatement après l'utilisation.

Surdosage :
Si vous mettez trop de solution dans votre œil, rincez l'œil avec de l'eau tiède pour chasser toute la solution. Attendez l'heure de la dose suivante pour remettre des gouttes.

Oubli d'une dose :
Si vous avez oublié d'instiller la solution PATANOL[MD], instillez une seule goutte dès que vous vous en apercevez, puis reprenez l'administration habituelle. Ne doublez pas la dose pour « rattraper » l'oubli.

Si vous utilisez d'autres gouttes oculaires, attendez cinq à dix minutes au moins entre la solution PATANOL[MD] et les autres gouttes.

EFFETS SECONDAIRES ET CE QU'IL FAUT FAIRE

La solution PATANOL[MD] peut avoir des effets secondaires chez un petit nombre d'utilisateurs. Ces effets peuvent être désagréables, mais la plupart disparaissent rapidement.

Vous pouvez habituellement continuer d'utiliser les gouttes, à moins que les effets ne soient graves. Si cela vous préoccupe, parlez-en avec un médecin ou un pharmacien.

L'effet secondaire le plus fréquent est une sensation désagréable dans l'œil, par exemple une sensation de brûlure et de piqûre. Cet effet a été signalé par moins d'une (1) personne sur 100.

Si vous notez un effet secondaire autre qu'une sensation désagréable, parlez-en à votre médecine ou au pharmacien.

CONSERVATION

Conservez à température ambiante ou entre 4 et 30° C.
Rangez la bouteille hors de la portée des enfants.

RAPPORT D'EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments . Si vous soupçonnez que vous avez eu une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez le déclarer à Santé Canada :

par téléphone, sans frais : 866-234-2345
par télécopieur, sans frais : 866-678-6789
par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

par la poste, à l'adresse :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney
Indice de l'adresse 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Vous devriez consulter votre médecin ou un pharmacien avant de contacter Santé Canada.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, ALCON Canada, par téléphone au 1-800-613-2245.

Document préparé par ALCON Canada Inc.

Dernière révision : le 10 octobre 2006.